

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

N°

214

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Emile-Pierre BARRÉ

Né le 6 Septembre 1906 à Rougé (Loire-Inférieure)
Ancien Interne des Hôpitaux de Rennes

LES

MÉTASTASES CUTANÉES

DANS LES

ÉPITHÉLIOMAS SPINO-CELLULAIRES

CUTANÉS

Président : M. ROUSSY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Emile-Pierre BARRÉ

Né le 6 Septembre 1906 à Rougé (Loire-Intérieure)

Ancien Interne des Hôpitaux de Rennes

LES

MÉTASTASES CUTANÉES

DANS LES

ÉPITHÉLIOMAS SPINO-CELLULAIRES

CUTANÉS

Président : M. ROUSSY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 SANMÉ Chimie biologique.
 BROCC Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER. . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM

LAROCHE(Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . . . Pathologie chirurgicale
 MOURE Pathologie chirurgicale
 MULON. Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIEDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUENU. Pathologie chirurgicale.
 RICHER Fils . . Physiologie.
 SÉZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophthalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REPTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.
 BUSQUET. . . . Pharmacologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeurs sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde affection
et de ma vive reconnaissance.*

A MA FEMME

En témoignage de mon amour.

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ROUSSY

Professeur d'Anatomie pathologique

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

*Qui me fait le très grand honneur de
présider cette thèse.*

*Qu'il veuille bien accepter l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur MARQUIS

Professeur de Clinique chirurgicale

à l'Ecole de Médecine de Rennes

Directeur du Centre anti-cancéreux

Correspondant national de la Société de Chirurgie

Officier de la Légion d'Honneur

Dont j'ai été l'Interne et qui m'a inspiré le sujet de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LE DAMANY

Professeur de Clinique médicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Dont nous avons été successivement
l'externe et l'interne.*

A Monsieur le Professeur LE MONIET

Professeur de Clinique chirurgicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Dont nous avons été successivement
l'Externe et l'Interne.*

A Monsieur le Professeur CHEVREL

Professeur de Clinique infantile
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur HARDOUIN

Professeur de Clinique obstétricale
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur LE GALL LA SALLE

Professeur suppléant de Pathologie chirurgicale

CHAPITRE I

INTRODUCTION — HISTORIQUE

Devant un épithélioma, le thérapeute qu'il ait recours à la chirurgie, au radium, ou aux rayons X, a pour premier geste de rechercher, s'il existe en quelque point de l'organisme une métastase. C'est une des principales questions d'où dépendra sa décision pour entreprendre ou non le traitement. Si l'on observe fréquemment des métastases dans les néoplasmes d'organes comme l'utérus, et surtout le sein, il est beaucoup plus exceptionnel d'en rencontrer dans les épithéliomas cutanés, à tel point que certains auteurs classiques, et des plus complets, en font à peine mention.

Mais il est vrai ces métastases sont sujettes à tant de variations dans leur localisation, dans leur fréquence, dans leur date d'apparition ! Dans le service de M. le P^r Marquis, dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne, nous avons maintes fois noté nous-même cette diversité, à l'examen de ces cancéreux venus trop souvent à la phase de généralisation.

C'est de cet ensemble de faits observés les années dernières, que nous avons tiré le cas particulier des métastases cutanées des épithéliomas spino-cellulaires de la peau. Nous en avons en effet constaté le petit nombre, et cette constatation nous a poussé à rechercher s'il en était de même pour tous les auteurs, à nous demander comment elle pourrait s'expliquer.

La rareté des métastases cutanées est d'autant plus certaine qu'elles sont plus apparentes que toutes les autres. Si à la rigueur, le médecin peut passer à côté de métastases viscérales, il ne saurait ignorer une néoformation cutanée.

Mais, rechercher dans les travaux anciens, la rareté des cas qui nous intéressent, c'est se heurter à des difficultés bien grandes. Cela tient d'abord aux idées qu'on se faisait du cancer et de ses métastases.

Trop confuses pour que nous nous y arrêtions étaient les quelques notions sur les métastases avant le XIX^e siècle. C'est seulement au début de celui-ci, avec les études nécropsiques, avec les premières lueurs de l'anatomie pathologique, que nous trouvons une conception assez claire sur ce sujet.

A Laënnec revient d'être cité l'un des premiers : l'origine des tumeurs lui reste inconnue, sans rapport de cause à effet avec l'inflammation, mais est le résultat d'une « disposition générale de l'économie » (1).

Il distingue déjà dans l'évolution des tumeurs deux

(1) Nous avons puisé les notions historiques concernant Laënnec, Lobstein, Virchow, dans « le cancer dans l'histoire de la médecine » de M. le P^r Roussy (*Le Cancer*, 2^e édition 1929, p. 5 et suivantes).

stades : un premier dit de « crudité » où elles sont nocives surtout localement, un deuxième de « ramollissement » où elles se manifestent par des troubles généraux. N'est-ce pas ce dernier qui correspond pour nous au stade de généralisation du cancer, tout en sachant que le mot tumeur comprend pour Laënnec des états morbides très différents du cancer ? C'est à ce deuxième stade, d'ailleurs, qu'il constate l'apparition des métastases dont il fait la description que voici : « le plus souvent à la période de ramollissement, elles (les tumeurs) ont tendance générale à productions semblables et très nombreuses, véritable diathèse ou disposition inconnue dans sa nature mais très réelle ». (Cité d'après M. le Pr Roussy) (1).

En résumé pour Laënnec la métastase était une manifestation générale de la tumeur primitive ; errements peut-être dans les détails, mais excellente idée qu'allait pourtant combattre violemment Broussais, l'antagoniste de Laënnec, ainsi que son école. Accumulation d'albumine dans les tissus, causée par l'inflammation, autrement dit expression d'une diathèse, voilà ce qu'était le cancer pour cet auteur. Aussi, ne nous étonnons-nous pas après cela, de nous voir replonger au milieu d'idées bien anciennes sur la métastase. Ce ne sera pour Lobstein que la conséquence d'une diathèse générale. Quoi alors de plus raisonnable que cette explication : La diathèse se manifeste par l'apparition de semblables formations, et celles-ci siègent aussi bien

(1) *Le Cancer*, *ibid.*, p. 16.

dans le foie que dans le poumon ou dans n'importe quel tissu ou organe.

Ce retour en arrière n'allait être heureusement que passager, et les idées de Laënnec que corrigeaient les nouvelles données histologiques, devaient finalement triompher. Virchow lançait son « *omnis cellula e cellula* ». Il pensait que les éléments cellulaires d'une tumeur primitive produisaient des sucs nuisibles, que ces éléments étaient susceptibles d'être transportés à distance, qu'en leurs points de fixation ils ne produisaient pas de métastases par leur propre multiplication, mais que la tumeur secondaire se déclenchait sous l'action des sucs nuisibles pour lesquels les éléments cellulaires n'avaient servi que d'agents vecteurs. « On peut établir avec certitude par l'observation, dit-il, que ces cellules répandues en quelque sorte comme des semences ne donnent pas par elles-mêmes naissance aux nouvelles tumeurs que les nouvelles nodosités ne se développent pas par une sorte de germination de cellules déplacées mais que les tissus pré-existants subissent en leurs lieux et places, l'atteinte morbide, et que procédant d'eux et uniquement par un travail local de prolifération, les soi-disant métastases, les nodosités secondaires se produisent » (cité d'après M. le Pr Roussy, page 21). Malgré sa nouvelle théorie Virchow admettait donc pour les métastases des idées bien lointaines de celles d'aujourd'hui.

Si tous ces auteurs donnaient en somme des interprétations, qui peuvent nous paraître bien désuètes de la formation des métastases, et de leur relation avec la

tumeur, primitive, ils n'étaient pas en réalité très bien fixés non plus, sur ce qu'était la métastase elle-même, bien qu'il fut déjà en leur pouvoir de faire des comparaisons de structures.

Cela rend tout à fait impossible d'avoir quelques idées sur la rareté de nos cas : en effet la distinction entre tumeurs indépendantes comme les cas d'épithéliomatose multiple de la peau, et localisations multiples d'un même processus, comme le sont les métastases, resta longtemps sans être faite. Cette confusion avait un rapport très étroit avec cette idée que nous avons rencontrée plus haut, profondément enracinée, du cancer considéré comme maladie diathésique.

« Nous avons pour but de montrer la diathèse néoplasique par la pluralité des néoplasmes » disait Ricard, De même toute métastase était considérée comme épithélioma multiple par Rokitansky, Broca, Billroth, qui embrassaient de plus ou moins loin la théorie humorale des tumeurs.

Dans la classification des cancers, que nous a laissée Velpeau, l'ennemi de la théorie cellulaire, nous trouvons les qualificatifs d' « héméliques ou hétéréliques » pour indiquer l'apparition simultanée ou successive de plusieurs néoplasmes. Il écrit à ce propos : « Le premier cas se conçoit quand il s'agit de néoplasmes susceptibles de se généraliser mais qui ne se réalisent qu'à une certaine période de la maladie. Un cancer primitif apparaît d'abord unique, plus tard se montrent des cancers secondaires, qui pouvant dater du même jour et avoir par conséquent le même âge seront héméliques ».

D'après cette citation nous voyons combien serait peu probants les quelques cas rapportés anciennement ayant trait à notre thèse. Aussi nous ne les utiliserons pas, nous nous contenterons de cas récents et bien déterminés de métastases cutanées.

Ces quelques considérations historiques nous prouvent encore la nécessité d'une distinction fondamentale à établir entre les simples cancers multiples de la peau, les récidives, et les métastases cutanées d'un épithélioma spino cellulaire cutané primitif.

Enfin cette juxtaposition de faits disparates, nous conduit naturellement à définir d'une façon précise la conception moderne d'une métastase cancéreuse. C'est par cette définition que nous allons commencer.

CHAPITRE II

DEFINITION — ELIMINATION

« Une métastase est le résultat du transport à distance de cellules provenant de la tumeur primitive, charriées, soit par la lymphe, soit par le sang et de leur développement en une nouvelle tumeur en tous points, analogue à la tumeur primitive » (Lecène).

Telle est la définition que nous adopterons. Sans doute nous savons que certains en restreignent l'étendue, et ne désignent par métastases que le transport lointain de cellules cancéreuses par le courant circulatoire. Ils ne considèrent pas la cancérisation des relais ganglionnaires. Si nous avions à faire l'étude de toutes les métastases des cancers cutanés, il nous faudrait prendre parti, et voir si l'on doit ou l'on ne doit pas faire rentrer dans les métastases l'atteinte des groupes ganglionnaires qui reçoivent les lymphatiques de la lésion. Mais nous traitons ici des seules métastases cutanées, qui peuvent s'entendre avec les deux opinions

dont on fera ressortir les idées communes suivantes sur lesquelles nous nous appuyons :

— A la base de la formation de la métastase il y a la ou les cellules cancéreuses détachées de la tumeur primitive.

— Cette parcelle plus ou moins importante de tumeur primitive doit être transportée à distance de celle-ci, tout au moins en un point qui en soit nettement séparé.

— Au point où les cellules se sont fixées elles se multiplient aux dépens de leur propre force comme celles de la tumeur primitive.

— Les métastases ont une structure identique à celle de la première tumeur.

— Elles ne sont que l'expression de la phase de généralisation du cancer.

— Elles caractérisent la malignité de l'épithélioma.

C'est en prenant pour base cette définition que nous nous proposons d'étudier les métastases cutanées des seuls épithéliomas spino-cellulaires de la peau. Nous nous heurtons à une première difficulté : le grand nombre de variétés des cancers ou d'une manière plus générale des tumeurs cutanés. Pour éviter toute confusion, pour la clarté du sujet, il nous paraît nécessaire d'éliminer en en montrant rapidement la raison les diverses formations cutanées qui ne répondent pas à nos métastases, mais qu'on pourrait arriver à confondre parfois avec elles. C'est à cela que nous consacrerons le reste de ce chapitre.

1. Au niveau de la peau on rencontre assez souvent des tumeurs malignes d'origine conjonctive : c'est le

groupe des sarcomes, qu'ils soient primitifs, atypiques à cellules polymorphes, qu'ils soient secondaires métastatiques, ou qu'il s'agissent de sarcomatose généralisée ils sont totalement en dehors de notre sujet.

2. *Les épithéliomas* siégeant dans un viscère, un tissu quelconque de l'économie en dehors de la peau, peuvent parmi toutes leurs métastases en présenter dans les téguments ; cela se voit surtout pour le sein, l'intestin, la langue (12 fois sur 322 métastases d'après une statistique de l'Institut pathologique de l'université de Berlin). Il est facile de les éliminer par la constatation d'un néoplasme primitif, par la structure histologique caractéristique du siège de celui-ci.

3. Nous avons aussi beaucoup à élaguer dans le groupe important des épithéliomas cutanés non spino-cellulaires :

Les baso-cellulaires, qu'ils se présentent sous l'aspect d'épithélioma plan, térébrant, d'ulcus rodens, ne font jamais, peut-on dire, de métastases (1). En tout cas l'examen histologique serait formel.

Autre chose est l'épithélioma intermédiaire ; sans doute, nous mettons de côté l'intermédiaire à tendance baso-cellulaire, mais il y a l'intermédiaire à tendance spino-cellulaire, où l'on peut retrouver tous les lieux de passage jusqu'au spino-cellulaire pur ; d'où la différen-

(1) Ce sont des cas vraiment très rares que ces deux observations de carcinômes métastatiques à cellules basales de la peau rapportés par Clark W. Finnerud de Chicago, où à la suite d'un baso-cellulaire de l'angle externe de l'œil dans un cas, de la lèvre supérieure dans l'autre, les ganglions sous-maxillaires se sont trouvés envahis. L'auteur n'en a retrouvé qu'un seul cas probant dans la littérature.

ciation n'est pas toujours facile, parfois affaire d'interprétation ; ces épithéliomas peuvent donner des métastases.

Nous ne nous occupons pas des épithéliomas des annexes de la peau. Quant aux variétés évolutives que sont les cylindromes qui, ne donnent pas de métastases, ou les épithéliomas calcifiés, elles ne nous intéressent pas non plus.

Restent les épithéliomas dyskératosiques : la maladie de Paget qui, d'ailleurs, pour certains n'est que l'extension d'un cancer des galactophores, la maladie de Bowen très proche de la précédente, qui peut donner des métastases après dégénérescence, se distinguent par leur structure propre, à éléments dyskératosiques.

Enfin il est des tumeurs de la peau à tissu spécial, nous voulons parler des nævo-épithéliomes, dont les métastases sont multiples, souvent cutanées : le pigment suffirait à les caractériser, l'examen histologique confirmerait.

A ce propos signalons les récents exemples (Caudière : Assoc. fr. p. le C., 1926) de cellules dendritiques mélaniques dans des spino-cellulaires : il s'agirait bien de spino-cellulaires proprement dits, avec cellules pigmentaires symbiotiques.

4. Les spino-cellulaires cutanés peuvent donner des métastases dans un organe, un tissu assez voisin des téguments, pour qu'au cours de l'extension locale de la métastase, ceux-ci soient envahis : cette extension secondaire est à bannir de notre étude.

5. *Métastases et cancers multiples.* — Abordons

maintenant la question des métastases et des cancers multiples. Elle revêt ici une importance capitale, car la peau est un terrain particulièrement favorable à la rencontre des tumeurs multiples, sur lesquelles beaucoup d'auteurs ont attiré l'attention. Il nous faut donc y jeter un rapide coup d'œil pour différencier les néoformations secondaires à une généralisation des néoplasmes multiples.

Leur classification telle qu'elle nous est aujourd'hui proposée nous permet d'éliminer de suite les deux premiers groupes :

a) Les tumeurs multiples siégeant dans des appareils différents ;

b) Les tumeurs multiples de type distinct qui ont leur siège dans un même appareil, comme à propos de la peau, le cas d'un épithélioma spino-cellulaire développé sur un angiome : pour ces faits aucune confusion n'est possible.

Le troisième groupe a trait aux tumeurs multiples siégeant dans un même appareil, symétrique ou pas ; elles peuvent de plus être de type histologique différent, ou de type histologique homologue, à forme spino-cellulaire ou non. Envisagé de notre point de vue nous séparerons ce troisième groupe en deux catégories :

La première qui comprend les cancers de structure histologique différente, et ceux de structure homologue mais non spino-cellulaire, ne prête même pas à discussion. C'est du même coup rejeté, lorsqu'ils n'affectent pas la forme spino-cellulaire, tous les épithéliomas cutanés multiples suivants :

Ceux qui sont greffés sur les dermites, le psoriasis, ceux qui ont pris naissance sur la kératose sénile, l'hydradénome verruqueux, la maladie de Brookes, les épithéliomatoses diffuses. Des cas comme celui de Pautrier avec 200 foyers d'épithéliomas cutanés de type divers, comme celui de Flint et Gordon où deux ulcus rodens se sont développés à partir de taches de psoriasis de l'épaule, associés à un carcinome à globes épidermiques du cuir chevelu, ne rentrent pas dans notre question.

Dans la deuxième catégorie nous rangeons les épithéliomas à structure homologue spino-cellulaire. Ce sont ceux qui nous intéressent tout spécialement, car, dans leurs formes multiples, il n'est pas toujours facile de les distinguer des métastases. Ils comprennent les spino-cellulaires rencontrés rarement dans une des formes énumérées dans notre première catégorie, beaucoup plus souvent dans les cancers d'étiologie spéciale, comme ceux des ramoneurs, du goudron et de ses dérivés, de la paraffine, des tisseurs de coton, de l'arsenic, des rayons X, ou développés sur des cicatrices de brûlures, radiodermites, lupus, épithéliomas qui sont très souvent multiples mais qui, de par leur caractère malin, sont aussi susceptibles de donner des métastases.

Nous ne nous arrêterons pas à cette forme assez bien caractérisée du spino-cellulaire développé sur le xéroderma-pigmentosum. D'une manière générale nous laissons ceux des dermites professionnelles, ou autres, tel que celui des radiologues, dans la classe des cancers

multiples : en effet la coexistence fréquente de baso-cellulaire en un point de la peau, de spino-cellulaire sur une lésion voisine doit nous faire pencher pour la multiplicité lorsque dans un autre cas on est en présence de deux spino-cellulaires simultanés ; comme autres arguments on aurait l'absence de signes de généralisation, le siège souvent voisin à la face ou aux mains.

Pour les cancers à étiologie spéciale, celui de scrotum est en général unique, donne des métastases dans les ganglions inguinaux, qui envahissent parfois secondairement la peau. Mais voici maintenant un de ces professionnels, qui présente deux spino-cellulaires très distincts l'un de l'autre, ou tout au moins nettement séparés par des tissus sains, l'un d'eux est apparu un certain temps après le premier, celui-ci avait déjà envahi les ganglions correspondants, ou donné des métastases ; pourquoi ne serait-il pas permis de considérer le second comme une métastase du premier, plutôt que d'y voir deux tumeurs indépendantes ?

Si l'on constatait deux néoplasmes sur une même cicatrice il serait plus difficile de résoudre le problème : pour admettre une métastase en plus des conditions sus-énoncées, il faudrait avoir affaire à ces larges cicatrices de brûlures, ou un assez grand intervalle de cicatrice normale séparerait les tumeurs.

En résumé n'est-il pas possible en présence de deux ou plusieurs épithéliomas cutanés à type spino-cellulaire de considérer le plus âgé comme l'épithélioma primitif, les autres comme des métastases cutanées, puisqu'ils satisfont pleinement à notre définition de la mé-

tastase, les conditions suivantes étant toutefois réalisées :

— Siège à distance l'un de l'autre, tout au moins séparation nette ;

— Structure histologique absolument analogue : type pur de spino-cellulaire ;

— Date d'apparitions successives surtout après manifestation de généralisation de la première tumeur apparue.

Il semble que l'on pourrait aller plus loin encore si l'on se demandait quelle est l'influence jouée par les lésions dites précancéreuses sur la localisation cutanée des métastases. Ce semblerait assez logique de l'expliquer par la notion de l'affinité biologique, d'un terrain particulièrement propre à la multiplication des cellules cancéreuses dont un apport minime incapable ailleurs de se développer, suffirait à produire en cette région prédisposée la nouvelle tumeur. Mais c'est emprunter sur le domaine de la pathogénie des métastases qui va suivre, où nous aurons l'occasion de développer ces idées.

Rappelons d'ailleurs que les lésions précancéreuses sont loin de conduire inéluctablement au cancer, qu'entre elles et le cancer il subsiste une inconnue, qu'on passe peut-être trop volontiers sous silence aujourd'hui.

Ce sont là peut-être des interprétations de faits rares, mais en face d'eux nous saurons maintenant penser aux métastases. Rappelons pour terminer cette opinion de M. le P^r Roussy (1) : « Avant d'affirmer qu'il s'agit de

(1) *Le cancer. Id.*, page 431.

tumeurs multiples de même structure, il faudra, bien entendu, s'assurer que l'on n'a pas à faire à des métastases qui, d'une façon générale, sont plus nettement délimitées à leur périphérie et mieux séparées du tissu normal. »

6. *Métastases et récidives.* — Nous n'éliminerons pas complètement les récidives cutanées des spino-cellulaires de la peau. Il existe une analogie singulière, entre elles et les métastases. La récidive constitue un des caractères propres de la tumeur maligne, du spino-cellulaire, au même titre que la métastase ; elle présente les mêmes variations dans ses dates d'apparition ; elle pose aussi les mêmes problèmes. Toutefois il est nécessaire de distinguer les récidives qui se font *in situ*, dans la cicatrice opératoire, ou par continuation, des récidives dites vraies ou à distance. Les premières nous les laissons évidemment de côté ; les secondes, qui en constituent un grand nombre, ne sont pas autre chose qu'un cas particulier de généralisation : pour M. le Pr Roussy les récidives à distance ne sont que des métastases, et à ce titre elles rentrent dans notre étude. Elles proviennent soit de véritables métastases que l'examen préopératoire n'avait pu mettre en évidence, soit de l'intervention qui a favorisé l'essaimage.

7. Il nous resterait à discuter des greffes et métastases. Si leur similitude est grande à ce point que pour expliquer le mécanisme des métastases, nous nous servirons de l'étude des greffes expérimentales, pratiquement elles sont chez l'homme si peu importantes qu'au niveau des téguments, nous n'en trouvons aucune de si-

gnalée : toutes les observations se rapportent le plus souvent aux séreuses, au tube digestif,

Après cette vue générale sur les cancers cutanés et toutes leurs variétés, notre sujet se trouve nettement différencié, conforme à notre définition, et toute confusion nous semble désormais impossible.

Les métastases cutanées ainsi délimitées que nous exposons vont apparaître comme un cas peut-être trop particulier, c'est pourquoi il nous a paru bon de montrer dans les quelques lignes suivantes quel en est l'intérêt.

CHAPITRE III

INTÉRÊT DU SUJET

Rareté par comparaison avec les autres métastases

Il appartient aux tumeurs malignes de donner des métastases mais il est curieux de constater combien leur fréquence, leur localisation varient aussi bien avec les organes siège de la tumeur primitive qu'avec la structure de celle-ci.

Sur le chiffre global des causes de la mort chez le cancéreux rapporté par M. le Pr Roussy (1) :

Plus d'un tiers succombe au « cancer » étant entendu par ce terme « l'extension régionale » et « les généralisations néoplasiques secondaires ». Sur 17 cas d'épithéliomas de la peau, pas *un seul* n'est mort du cancer ; sur 17 épithéliomas du sein 3 sont morts de broncho-pneumonie, 2 d'asystolie, et 12 de *cancer* ; cette diffé-

(1) *Le cancer, id.*, p. 641.

rence est d'ailleurs consacrée par une notion classique : en effet les spino-cellulaires qui sont les plus malins des épithéliums cutanés, ne sont pas encore des cancers très graves, et les radiations sont loin d'y être employées sans succès ; les colonisations à distance y sont assurément possibles, mais relativement rares. D'autre part les localisations, la peau des métastases de n'importe quel cancer, sont également peu fréquentes. Comment ne pas s'attendre alors, ces deux éléments agissant dans le même sens, à avoir un nombre très restreint de métastases cutanées de spino-cellulaires cutanés.

Il est facile de se rendre compte de cette rareté au moyen des statistiques : nous en rapporterons quelques-unes dans ce seul but, pour lequel elles suffiront largement telles qu'elles sont présentées. Mais il n'y faut point chercher une étude complète sur la fréquence et la localisation des métastases en général, car il aurait fallu faire une critique étroite des statistiques établies déjà depuis quelques années, et porter notre attention sur un nombre beaucoup plus considérable, beaucoup plus varié de cas pour celle que nous citons, tirée du centre anti-cancéreux de Rennes.

Les épithéliomas spino-cellulaires des muqueuses présentent une tendance, contrairement à ceux de la peau, à produire des métastases ; ainsi que les épithéliomas à type cylindrique ou glandulaire ; on retrouvera celles du poulmon, de l'estomac, du tube digestif, du corps de l'utérus, surtout dans le foie, le poulmon, la plèvre, le péritoine. Il en est de même des glandes, la glande mammaire en étant un excellent exemple.

Mais il n'est rien de tel que les chiffres et en voici maintenant quelques-uns tirés des considérations de Kitain sur les métastases (Institut Pathologique de Berlin). La statistique (1922) porte sur 452 cas de cancers malins divers, étudiés cliniquement puis contrôlés par l'examen nécropsique et le microscope. 128 n'avaient pas de métastases ; les 324 autres en présentaient de plus ou moins nombreuses dans tous les organes sauf dans le système nerveux périphérique. La tumeur primitive siégeait la plupart du temps comme dans beaucoup des statistiques dans le tractus digestif et les organes génitaux féminins.

Il faut tenir compte pour les tumeurs secondaires de ce que cet auteur a considéré tous les envahissements de ganglions, non seulement distants, mais même correspondants comme métastases. Ainsi sur les 24 organes, sièges de tumeurs primitives, 3 ont présenté des cancers, qui n'ont atteint que le premier relais ganglionnaire (nez, plèvre, trachée), et sur la totalité des 1.120 métastases, 266 appartiennent aux glandes lymphatiques. A part celle-ci, la situation des tumeurs secondaires était le plus souvent : les séreuses, 166 fois ; le foie, 153 fois ; le poumon, 72 fois ; les os, 41 fois et pour les autres organes on avait :

31 fois la surrénale (fréquence plus grande que dans d'autres statistiques) ;

27 » le rein ;

26 » l'intestin ;

22 » l'ovaire ;

- 19 » la rate ;
- 14 » le testicule ;
- 13 » l'estomac ;
- 13 » le diaphragme ;
- 12 » le pancréas ;
- 11 » la moëlle osseuse ;
- 9 » le cerveau ;
- 7 » les muscles ;
- 7 » le sein.

Enfin la dure mère, la vessie, l'utérus, les trompes, l'œsophage, la vésicule biliaire, la pie-mère, les voies biliaires, le myocarde, l'endocarde, le vagin, la prostate, et l'uretère variaient entre 5 et 1 fois. Nous citons en dernier lieu la peau dans laquelle il fut trouvé des métastases provenant :

- 1 fois de l'intestin ;
- 11 » du sein ;
- 1 » de la langue ;
- 2 » de la peau.

En somme, on peut dire qu'en dehors des ganglions, les séreuses, le foie et le poumon sont des lieux d'élection des localisations métastatiques, qu'en comparaison la peau, qui ne se classe pas la dernière, n'est atteinte que dans un nombre restreint de fois ; c'est d'ailleurs là le résultat de statistiques antérieures comme celles de Buday, de Miélécki, de Béjack, que l'auteur a consultées.

Il examine d'autre part la proportion des métastases pour les cancers d'un organe donné, et leur nombre moyen. En dehors des cas exceptionnels qui s'éloignent

de la moyenne on peut distinguer deux catégories d'organes :

1° Ceux dont les cancers font souvent des métastases et en font relativement beaucoup :

7 Cancers de la Prostata	ont donné	5 fois des Métastases	71,4 %	soit en dehors des ganglions une totalité de métastases de :	10
14 — Vésicule biliaire	—	14 fois	100 %	—	28
9 — Voie biliaire	—	6 fois	66,7 %	—	14
10 — Pancréas	—	8 fois	80 %	—	18
412 — Estomac	—	92 fois	82,1 %	—	175
45 — Ovaire	—	43 fois	86,8 %	—	36
41 — Sein	—	40 fois	97,6 %	—	186
43 — Bronches	—	43 fois	100 %	—	31

2° Ceux dont les cancers ne font pas couramment des métastases et n'en font qu'en petit nombre :

14 Cancers du Larynx	ont donné	6 fois des Métastases	42,9 %	soit en dehors des ganglions une totalité de métastases de :	16
49 — Utérus	—	23 fois	42,9 %	—	28
8 — Vessie	—	4 fois	50 %	—	3
66 — Intestin	—	35 fois	53 %	—	55
7 — Pharynx	—	4 fois	57,1 %	—	1
42 — Langue	—	10 fois	83,3 %	—	7
48 — Peau (<i>C. Malins</i>)	—	9 fois	50 %	—	20

(Nous rappelons que dans le nombre de métastases et dans le pourcentage, la cancérisation des ganglions correspondants rentre en ligne de compte).

En dehors du système lymphatique pour la peau les métastases étaient réparties de la façon suivante :

1 fois dans la plèvre, 1 fois dans le péricarde, 2 fois dans le foie, 4 fois dans le poumon, 2 fois dans les os, 2 fois dans la rate, 1 fois dans le rein, l'ovaire, le testicule, les muscles le sein, la pie-mère ; enfin deux fois dans la peau.

Ces chiffres semblent montrer (2 fois sur 18 cancers malins de la peau), que Kitain a rencontré plus de métastases cutanées d'épithéliomas de la peau, que nous n'en avons notés. Le fait tient peut-être à ce qu'il a eu l'occasion de faire rentrer dans la statistique un cas exceptionnel d'un épithélioma cutané, ayant donné à lui seul 11 métastases, ce qui fausse certainement le chiffre d'ensemble ; à ce que sur les 27 métastases (y compris les ganglions dans ce chiffre) produit par les 18 cancers cutanés, 3 seulement furent examinés microscopiquement dont une seule sur les deux tumeurs secondaires de la peau ; enfin et surtout à ce que les caractères histologiques de ces cancers sont imprécis par suite de la terminologie différente de la nôtre.

Malgré cette différence, il ressort quand même de ces chiffres la rareté des cas qui nous intéressent (1).

(1) Habersaeder (L.) et Simons (ALB.) ont publié récemment 5 juin 1930, *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin) une statistique sur 556 cancers cutanés de 1920 à 1930. Nous n'avons pas pu la consulter dans son texte

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant quelques cas de métastases variées du Centre anti-cancéreux de Rennes. Pour la clarté des chiffres le « nombre de cas avec métastases » ne comprend pas ceux où il n'existait que des envahissements ganglionnaires. Ces derniers étaient fréquents ; en outre presque dans tous les cas de métastases que nous rapportons il y avait des ganglions de cancérisés. Il faut savoir aussi que cet aperçu ne porte que sur un nombre insuffisant d'années et d'organes, que les nécropsies n'ont pas été faites très souvent. Il n'a d'ailleurs que le seul but de faire ressortir la rareté des métastases cutanées en général, des métastases des épithéliomas spino-cellulaires cutanés et surtout des métastases cutanées de ceux-ci :

Siège des Tumeurs primitives	Nombre de Cas	Nombre de Cas avec métastases	Siège des Métastases								
			Plèvre	Péritoine	Foie	Poumon	Os	Cerveau	Sein	Orbite	PEAU
Utérus....	344	3						1	1	1	
Sein.....	98	21	1		1	1	7		11 (Sein opposé)		
Testicule .	6	3	1	1					1		
PEAU	207 (115 splnos)	2									2
Cas observés au Centre anti-cancéreux de Rennes											

original, d'après l'extrait que nous en avons en il est difficile d'en tirer des conclusions pour notre sujet. En effet sur les 556 néos il y en avait 60 avec métastases, mais comme tumeur primitive, toutes les variétés de cancer de la peau, même les mélanocarcinomes étaient envisagés comme métastases, les simples envahissements ganglionnaires rentraient en ligne de compte.

CHAPITRE IV

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

En dehors de leur nombre restreint qui offre surtout un intérêt de curiosité ou plutôt pour essayer d'expliquer celui-ci, on peut envisager ces métastases sous un autre jour, en étudiant les conditions de leur formation au niveau de la peau à l'aide des divers arguments que fournit une vaste pathogénie.

Les vaisseaux qui irriguent la peau forment dans le tissu cellulaire sous-cutané un premier réseau qui donne naissance à de nombreuses branches dermiques. Celles-ci se subdivisent plusieurs fois pour constituer des arborisations, reliées d'ailleurs entre elles. Enfin on décrit un réseau sous-papillaire d'où partent les artérioles qui irriguent les papilles. La distribution des lymphatiques est la même d'une manière générale ; toutefois il y a un lymphatique par papilles qui prend naissance en son milieu par un simple cul-de-sac. Notons que l'épiderme où existent des filets nerveux est

dépourvu de vaisseaux, mais sa nutrition se fait en partie par les interstices cellulaires.

Dans un épiderme normal une cellule se cancérisé ; la prolifération épithéliale rapide ne tarde pas à s'orienter anormalement vers les tissus sous-épidermiques ; des travées vont se trouver incluses dans le derme avec cellules basales à leur périphérie, évolution cornée en leur centre. C'est aux dépens du derme du tissu cellulaire sous-cutané que le spino-cellulaire va édifier son stroma. Les vaisseaux tant sanguins que lymphatiques pourront être envahis, mais la plupart du temps ils s'oblitéreront plus ou moins vite par suite de la réaction du tissu conjonctif, tandis qu'avec l'édification du stroma des néovaisseaux vont apparaître. Isolées ou en coulée au cours de leur propagation les cellules cancéreuses arriveront au contact de ceux-ci, peu à peu infiltreront leurs tuniques, et finalement la tunique interne.

Tantôt elles vont injecter la lumière du vaisseau par simple pullulation sur une plus ou moins grande étendue, faisant entre la tumeur primitive et la métastase une traînée ininterrompue ; ce mode se rencontrera surtout pour les métastases dites régionales, et réalisent une véritable thrombose néoplasique ; mais il ne saurait pas s'appliquer à nos observations.

Tantôt, c'est ce qui s'observe le plus couramment, le thrombus se fragmente, une embolie cancéreuse est lancée, une métastase pourra se développer au point où elle se sera arrêtée si certaines conditions s'y trouvent réalisées.

La voie nerveuse mise de côté, si l'on prend la métas-

tase dans son sens le plus large, ce qui est discutable, comme nous l'avons déjà montré, les embolies parties d'un spino-cellulaire peuvent emprunter deux voies : lymphatique ou sanguine. Si nous supposons que la cellule cancéreuse cutanée suit cette dernière voie, ce qui nous paraît le plus vraisemblable pour nos tumeurs secondaires de la peau, elle aura un long chemin à parcourir pour se fixer au niveau des téguments : par voie sanguine directe, ou par le détour du canal thoracique peut-être, elle arrivera au cœur droit, elle devra échapper à la filtration serrée faite par le poumon, et pénétrera dans la grande circulation, qui pourra l'amener dans les capillaires du derme.

Quant à la voie lymphatique elle aboutit à l'envahissement des ganglions qui ne nous intéresse pas spécialement ici ; en ce sens elle est évidemment fréquente, pour ainsi dire de règle ; et pour être complet signalons à propos de cette voie, un mode particulier de propagation où l'embolie, ne pouvant pas franchir les ganglions par suite de l'oblitération des voies efférentes est refoulée par une voie afférente constituant alors la « métastase rétrograde ».

Telles sont les voies qu'empruntent les métastases des spino-cellulaires cutanés ; le problème bien simple jusqu'ici va devenir complexe maintenant que nous abordons le mécanisme de leur formation : il comporte en effet beaucoup d'inconnues.

C'est un phénomène particulier en pathologie que celui des métastases : pouvoir donner un foyer identique au premier à partir d'éléments cellulaires dé-

tachés de celui-ci, capables de vivre et de se multiplier.

Sans doute ce n'est qu'un fait général de voir des cellules charriées par la lymphe ou le sang, mais ordinairement ces cellules ne tardent pas à être détruites, et restent incapables de toute prolifération. On observe aussi dans les maladies diathésiques des dépôts de sels par exemple, les tophi de la goutte, au cours des maladies infectieuses des foyers nouveaux ; mais quelle différence essentielle, l'élément cancéreux, transporté en un point du derme, ne va pas cancériser les cellules de celui-ci ou de l'épiderme, mais il va se multiplier à partir de son élément, par ses propres forces, le tissu environnant n'ayant servi pour ainsi dire que de milieu de culture (1) ; dans les cas d'infection c'est le microbe qui a été transporté, et au point où il s'est arrêté il a agi sur les cellules de cette région pour créer un nouveau foyer d'infection.

Ces comparaisons nous amènent à envisager les deux faits suivants :

1° Du point de vue métastase, il faudra rechercher les facteurs qui président au développement de l'embolie cancéreuse fixée en un point de la peau ;

2° Du point de vue général étant donné les différences avec les maladies infectieuses, l'existence des métastases va-t-elle contre la théorie infectieuse du cancer, ou bien quelle théorie favorise-t-elle.

(1) Réserve faite pour la théorie de Ménétrier, et celle de l'envahissement par transformation, que rien ne permet d'affirmer.

1° Le développement de la métastase cutanée

L'embolie pourra être composée de manière variable quant à son parenchymé néoplasique, à son tissu de soutien, à la vitalité de ses éléments ; c'est par un transport naturellement effectué, qu'une parcelle de tissus néoplasique vivant pourra se développer en une localisation nouvelle. Nos procédés d'investigation ne nous permettent pas actuellement de suivre les premiers phénomènes du développement de la tumeur secondaire, car rien n'en manifeste à notre sens son début. Or, il est en notre pouvoir de détacher une petite partie de tumeur de la porter artificiellement dans une région choisie sur un animal de même espèce que celui où évolue la tumeur première de l'y voir presque à coup sûr s'y développer en une tumeur semblable : nous aurons alors pratiqué une greffe expérimentale (peu nous importe ici le procédé) ; n'est-il pas possible de la comparer à la métastase humaine, et si oui, nous pourrions par ce moyen autant que nos procédés seront suffisants, tenter d'expliquer le mécanisme de la tumeur secondaire de l'homme.

Cette base d'expérimentation, nous la prendrons dans l'épithélioma transportable des souris, dont la comparaison avec la métastase humaine peut-être admise : en effet ces carcinomes de souris diffèrent de l'épithélioma primitif de l'homme en ce qu'ils conduisent rarement aux métastases, qu'ils présentent peu d'infiltration, une végétation plus circonscrite. Ces deux derniers caractères sont analogues à ceux de la métastase du cancer

humain. De même à l'appui de cette analogie vient la conservation du même type histologique.

La comparaison étant justifiée nous ne ferons que rapporter les résultats des greffes expérimentales chez la souris, et leurs applications aux métastases. Il est difficile d'admettre que la transmission du cancer soit le fait d'une cellule unique. D'autres auteurs exigent la coexistence du stroma. Par des expériences qui ne sont pas dénuées de valeur, Nather, de Vienne, a constaté le non développement de tumeurs, quand il n'a greffé sur la souris qu'une quantité minime de cellules. Dans une première série d'expérimentations, il injecte en une seule fois une émulsion de cellules cancéreuses vivantes, tel qu'en huit à quatorze jours on a une tumeur en pleine croissance. Dans une deuxième série, il injecte une quantité totale de cellules inférieure à la dose précédente, en une ou plusieurs fois, et il répète ces doses minimales à intervalles égaux ou différents : il n'obtient pas de cancérisation.

La conclusion est que l'injection en elle-même de cellules cancéreuses est inefficace, si elle est faite en dosage varié mais minime ; la transmission dépend de la quantité de parenchyme cancéreux.

Pour les métastases de l'homme, en plus du stroma, il est vraisemblable aussi que la quantité de cellules joue un rôle appréciable : s'il y a afflux de peu de cellules à courts ou à longs intervalles la formation de métastases fait défaut.

Ces expériences laissent à penser d'autre part, que l'organisme dispose d'une force de défense suffisante

pour anéantir une certaine quantité de cellules dans le cours du système lymphatique ou sanguin. Il s'agirait donc pour cet auteur d'une réaction de défense générale de l'organisme. C'est aussi l'opinion de Borst, mais les substances de protection seraient pour lui élaborées par la tumeur primitive. L'argument contre de telles opinions est, que l'on ne peut savoir si les cellules des embolies cancéreuses sont lysées de la même façon chez un individu cancéreux que chez les animaux sains greffés.

Mais il semble bien établi que les cellules cancéreuses peuvent être détruites (Schmidt et Stern). « Arrêtées par le vaste système capillaire de l'organisme, les premières cellules néoplasiques sont détruites sur place comme le sont les cellules normales, par suite des réactions locales d'un tissu envahi, au même type qu'un élément étranger » écrit M. le professeur Roussy (1) qui envisage une défense locale.

Les moyens de défense locaux, disent quelques-uns, sont annihilés par la mise en liberté de substances toxiques venant de la lyse des cellules néoplasiques de leur première embolie ; et la mort des premiers éléments créent un terrain favorable à la vie de ses semblables.

Jouent également un rôle important la répétition des apports, la résistance des éléments : notons en passant que l'inoculation de cellules métastatiques montrent une diminution de virulence par rapport à celles de la

(1) *Le Cancer*, *id.*, p. 416.

tumeur initiale. Quant au stroma de la métastase les récents travaux de M. le professeur Roussy et Mme Laborde lui confèrent un certain rôle de défense sans être aussi affirmatifs que Rubens-Duval.

Le stroma de la tumeur primitive et la disposition des vaisseaux de la peau étudiée plus haut doivent être invoqués pour expliquer les différences avec les autres épithéliomas du spino-cellulaire cutané dans la production des métastases.

Si nous prenons par exemple les spino-cellulaires de la langue nous les verrons donner lieu à une généralisation beaucoup plus rapide qu'un autre spino-cellulaire siégeant dans la peau : ne faudrait-il pas faire appel là aussi à la mobilité extrême de l'un par rapport à l'autre.

Pour gagner un point quelconque de la peau les parcelles de spino-cellulaires cutanés, que transportera le sang ne se heurteront pas à de grandes difficultés jusqu'à leur arrivée dans les branches de l'artère pulmonaire. Mais le poumon leur opposera un sérieux obstacle.

Mécaniquement d'abord, le réseau capillaire péri-alvéolaire, siège par excellence des infarctus, pourra arrêter les cellules cancéreuses par sa ténuité. D'autre part, si elles arrivaient à franchir ce filtre serré, elles y marqueraient au moins un temps d'arrêt, ou ne progresseraient que lentement, donnant aux moyens de défense générale de l'organisme, discuté mais peut être existant, le temps de les attaquer. Schmidt aurait vu expérimentalement des cellules cancéreuses lysées

dans les capillaires pulmonaires. Et même bloquées dans le poumon ces embolies ne s'y développeront pas toujours à coup sûr ; localement elles auront en effet affaire au stroma capable de les étouffer. Mais toutefois assez souvent elles pourront y être victorieuses.

Voilà en grande partie pourquoi les métastases pulmonaires seront fréquentes, tandis qu'à cause de cette fréquence même, celle des téguments seront si rares ; d'autant plus d'ailleurs que les éléments malins parvenus dans la grande circulation qui irrigue un si grand nombre d'organes, pourront être dirigés bien autre part que dans la peau.

La tension superficielle, le P. H., l'état électrique, etc., tous les états physiques et chimiques des téguments ont un rôle certain, mais loin d'être déterminé sur la localisation de nos métastases à la peau : c'est la notion d'affinité biologique.

Une autre hypothèse nous apparaît : si l'on admet avec Ménétrier une extension du processus cancéreux par transformation de cellules saines, si les réactions du stroma sont antérieures à la naissance du nodule cancéreux, est-ce que la peau au stade précancéreux ne se défend pas moins bien contre l'embolie néoplasique ?

Fixée en un point des téguments la parcelle cancéreuse est enfin victorieuse, son développement est copié sur celui de la greffe : le stroma disparaît en deux ou trois jours tandis que le tissu dermique ou sous-cutané réagit pour donner un nouveau stroma avec néo-vascularisation ; le parenchyme épithéliomateux après

quelques jours d'hésitation commence franchement sa multiplication à la périphérie, il s'accroîtra par substitution, comme on l'admet généralement quand il s'agit de tumeurs primitives.

Certains auteurs se sont occupés de l'influence que pourrait avoir l'épithélioma primitif sur ses métastases et de voir des relations qui peuvent exister entre leur volume. Si à ce sujet parmi les idées précédemment exprimées, on s'arrêtait à la notion de défense générale contre le cancer on pourrait arriver à deux déductions contraires :

Ou bien dans la lutte, l'organisme a été définitivement vaincu, et les métastases vont s'en trouver favorisées.

Ou bien la résistance est plus ou moins excitée par la production de la métastase, le développement en sera ralenti, de nouvelles tumeurs secondaires n'apparaîtront pas.

Résumons ce que peut apporter dans ce problème l'évolution de greffes successives chez le même animal : la réussite d'une greffe chez une souris déjà porteuse d'une autre greffe est liée à l'intervalle chronologique des deux greffes ; il y a succès si la deuxième suit immédiatement la première.

Ultérieurement on constate une immunité qui sera plus ou moins durable, évaluée à deux semaines par Surguira.

C'est sur l'échec habituel de la deuxième greffe qu'Erlich avait basé sa théorie bien connue de l'athrepsie où l'on pourrait trouver l'explication de ce fait admis par

certain : plus le spino-cellulaire primitif est petit, plus les métastases qu'il donne sont volumineuses et inversement. Malheureusement la superposition de ces faits à l'homme est difficile. Aussi ne voyons dans tout cela qu'hypothèses et retenons à l'heure actuelle cette simple constatation : l'existence d'une relation entre la tumeur première et ses métastases.

Dans ce premier paragraphe nous nous sommes attachés à montrer, à quels différents facteurs, l'embolie détachée du spino-cellulaire cutané va être soumise pour créer si peu souvent de métastases dans la peau. Ces conditions relèvent :

De la composition du fragment détaché : quantité de cellules néoplasiques, répétition d'apports au même point, virulence des cellules, existence de stroma.

De la tumeur primitive : structure anatomique de la peau saine et cancéreuse (réaction conjonctive, vaisseaux, morphologie cellulaire), mobilité, influence de la tumeur primitive.

Des tissus où se localise l'embolie : défense locale, aptitude du terrain (lésions précancéreuses) affinité biologique.

De la défense générale.

Surtout de l'existence sur le chemin à parcourir d'un organe de barrage : le poumon.

2° Théories pathogéniques du cancer et métastases cutanées

On pourrait penser que dans ces données sur le mécanisme des métastases cutanées se trouveraient quelques arguments en faveur d'une des théories sur l'origine du cancer.

Evidemment on ne saurait plus parler aujourd'hui des métastases, manifestation d'une maladie diathésique, mais la question qui se pose est de savoir si elles s'accordent mieux avec la théorie cellulaire qu'avec la théorie parasitaire.

En faveur de la première, nous aurions cette différence essentielle, notée au début de ce chapitre, entre les embolies cancéreuses et les embolies infectieuses ; puis la notion de défense générale locale contre les métastases, le rôle du stroma ; enfin l'aptitude du terrain.

La théorie parasitaire trouverait des appoints dans la défense générale, en vérité un peu hypothétique ; dans la notion d'immunité contre les métastases : Fibiger et Meller étant arrivés par leurs recherches, à en empêcher la formation chez la souris cancéreuse ; dans les modifications de l'état général qui faciliteraient l'apparition des métastases, comme cela se passe par exemple après injection chez l'animal de certains sels (Maisin), et peut-être, surtout dans les métastases de la tumeur des oiseaux : les auteurs américains attribuaient celle-ci au mécanisme de l'embolie cellulaire, c'était un tort, car Peyron a montré qu'il s'agissait de nouvelles tumeurs apparues aux dépens des tissus sous l'influence d'un

virus charrié par le sang. Leur malheur est d'être des tumeurs vraiment trop éloignées du type humain.

Ces faits montrent en somme des arguments pour et contre chaque théorie, si bien que chaque auteur y trouvera ses préférences. Toutefois pour notre part nous concluons (1) que : « Rien ne prouve l'existence dans le cancer, de modifications humorales analogues à celles qui créent l'immunité en pathologie infectieuse, et la formation des métastases ne semble pas traduire la faillite d'un système de défense générale de l'organisme » (M. le Pr Roussy) (2). Elle est un phénomène local assez analogue au processus des greffes cancéreuses.

Et nous mettrons pour terminer deux notions en évidence : celle de la nature locale de la métastase cutanée comme de la tumeur primitive, et comme de toutes les métastases.

Celle de l'influence de facteurs divers, parfois généraux, qui règlent le mécanisme de son développement, et en particulier le filtrage opéré par le poumon.

(1) Sur les récidives métastases nous aurions les mêmes choses à dire : elles soulèveraient en outre l'intéressant problème des métastases et cancers irradiés. Nous ne pouvons y insister ici.

(2) Le Cancer, *id.*, p. 417.

CHAPITRE V

ÉTUDE CLINIQUE. OBSERVATIONS. CRITIQUE

Obs. I. — B... Claude, âgé de 32 ans, cultivateur dans le Finistère.

A l'âge de trois ans le malade tombe dans l'âtre et il est grièvement brûlé à la fesse, à la hanche, à l'abdomen, à la cuisse du côté droit. La brûlure guérit seulement au bout de trois ans. Puis tout semble rentrer dans l'ordre et à part une gêne légère due à des brides cicatricielles le malade paraît normal.

12 ans après (à 15 ans) survient une ulcération à la hauteur de l'articulation coxofémorale, elle atteint la largeur d'une paume de main. Elle met deux ans à guérir. Jusqu'à l'âge de vingt ans, rien d'anormal.

A ce moment apparition au même endroit d'une petite ulcération large comme une pièce de 50 centimes et qui reste telle pendant 10 ans. Il y a deux ans l'ulcération de la hanche s'étend et atteint à peu près les dimensions

qu'avait la plaie du malade à son arrivée au Centre le 29 juillet 1929.

Sur une énorme cicatrice de brûlure recouvrant toute la fosse iliaque, le flanc, une partie de la région fessière, la région sacrée et la partie supérieure de la cuisse, on voyait une vaste ulcération partant de la région fessière pour aboutir à la partie moyenne du triangle de Scarpa. Sa longueur était de 28 cm., sa largeur de 16 ; les bords de cette ulcération étaient rougeâtres, indurés.

Ils semblaient précéder l'ulcération elle-même qui était végétante, irrégulière, parsemée de bourgeons charnus, saignants au moindre frottement. De plus on constatait la présence d'un nodule au niveau du sein droit mobile avec la peau, absolument indépendant de la glande. Il existait également par ailleurs des ganglions axillaires.

L'examen histologique pratiqué au laboratoire du Pr Bodin sur les biopsies de la cicatrice et d'un nodule cutané du sein a donné un résultat complètement analogue :

« La présence de nombreux boyaux épithéliaux présentant en certains endroits une transformation cornée, réaction lymphoplasmocytaire intense, organisation d'un tissu fibreux dense. Quelques monstruosité cellulaires avec karyokinèse peu intense.

Conclusion : *Epithéliomas spino-cellulaires*.

Ce malade a subi un traitement par la radiothérapie pénétrante suivie d'une extinction du processus épithéliomateux au niveau de la plaie. Au 15 août 1929 on constate encore sans doute une ulcération vaste — moins

qu'au début — mais dont les bords et le fond sont sensiblement modifiés. Malheureusement à distance le nodule cutané a atteint la dimension d'une mandarine.

Après de nouvelles séances de radio le malade quitte le Centre (fin novembre) sans que l'ulcération montre tendance à se cicatriser, sans regression de la métastase cutanée. Son état général était déjà très altéré.

En résumé : Epithélioma *spino-cellulaire* étendu d'une cicatrice de brûlure avec une *metastase cutanée* au niveau du sein droit.

Obs. II. — T.... Louis, âgé de 55 ans, cultivateur, originaire d'Ille-et-Vilaine.

Est envoyé à l'Hôtel-Dieu de Rennes le 11 novembre 1930 pour deux ulcérations, l'une du cuir chevelu, l'autre de la jambe gauche. Entré dans le service de dermatologie de M. le P^r Bodin après examen histologique, est dirigé sur le Centre anti-cancéreux.

En 1924 le malade fit une chute qui entraîna une plaie contuse du cuir chevelu suivie de suppuration. Il y rattache sa lésion actuelle, bien que pendant deux ans il n'y eut de ce côté aucun phénomène.

C'est en 1926 qu'il remarqua à son réveil quelques gouttes de pus sur son oreiller, et qu'il note au sommet de la tête une petite lésion croûteuse, suintant de temps à autre. Mais l'absence de douleurs, de gêne dans son travail le laissent sans inquiétude. Vers mai 1929 il s'aperçoit de l'existence à la face interne de la jambe gauche, à quelques centimètres au-dessus de la malléole, d'un petit nodule, sorte de « verrue » dit-il. Bientôt la

nodosité rougit, s'ulcère et s'étend pour atteindre les dimensions actuelles. Bien que n'ayant pas de varices il se traite lui-même pour ulcère variqueux. Dans les mêmes temps (mai 29) sans qu'il puisse en fixer la date il présente des névralgies dentaires et les molaires du maxillaire inférieur s'ébranlent et tombent : enfin il y a environ six semaines dans la région occipitale en arrière de la première lésion, est apparue une petite tumeur qui s'est accrue avec rapidité pour atteindre aujourd'hui la grosseur d'un œuf de pigeon.

A l'examen du cuir chevelu (Voir Fig. 1) on note :

La lésion initiale au niveau des sutures occipito-pariétales, mais, s'étendant plus à droite qu'à gauche de la suture médiane. C'est une tumeur héli-sphérique de la grosseur d'une demi-noix, mesurant trois centimètres sur deux, se séparant mal à la périphérie des tissus sains. Ulcérée elle présente des bourgeons sanieux, saignant avec grandes facilités. La mobilité de la tumeur est parfaite sur le plan osseux, marquant son indépendance complète d'avec lui et n'est aucunement douloureuse.

Par ailleurs la petite tumeur récemment apparue, siège au niveau de l'occipital à 5 cm. en arrière et à droite de la première ; sur cette tumeur le cuir chevelu sain à ce niveau, est absolument mobile. La radio confirme une métastase néoplasique de la table externe de l'occipital.

Quelques petits ganglions durs existent au-dessous de la mastoïde et le long de la chaîne carotidienne.

Le maxillaire inférieur est le siège d'une tumeur s'étendant de l'angle à la canine du côté gauche : les

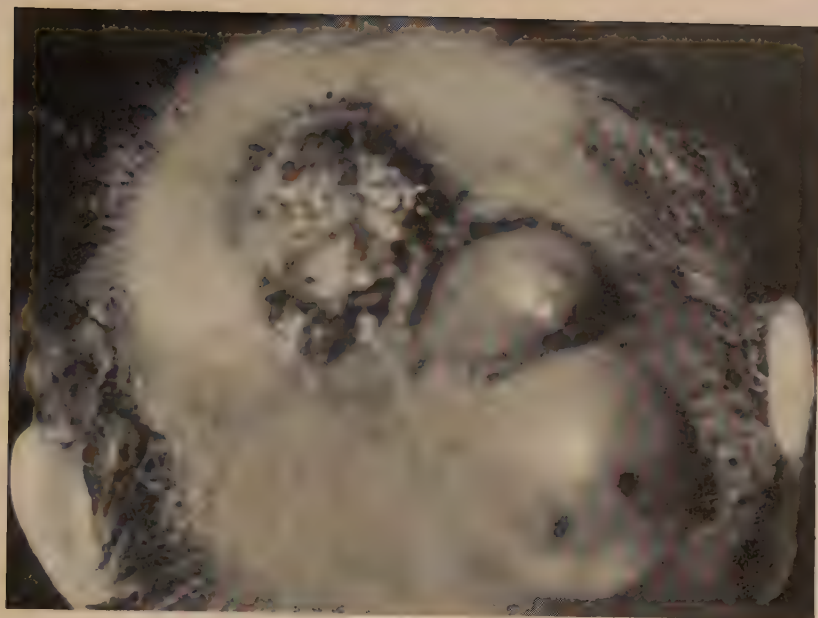


Fig. 1



Fig. 2

dents sont disparues à ce niveau et à leurs places existé une fente alvéolaire profonde d'où sort un peu de pus ; les deux faces de l'os sont considérablement écartées, les ganglions du creux sous-maxillaire gauche envahis.

Passons maintenant à la face interne de la jambe gauche (Voir Fig. 2) ; c'est une vaste ulcération bourgeonnante qui s'étend de la pointe de la malléole interne à sept centimètres au-dessus, et de la crête du tibia au tendon d'Achille, de forme ovalaire à grand axe antéro-postérieur d'environ 12 centimètres. Ses bourgeons sont exubérants faisant une saillie d'un centimètre, laissant s'écouler un pus fétide, ils saignent au moindre contact. Les bords sont éversés, et au pourtour, la peau rappelle celle des ulcères variqueux présentant en bas deux petites tumeurs de la grosseur d'un pois, de siège cutané, absolument mobile avec la peau, qui rappellent au malade la verrue initiale ; de consistance molle en superficie, la néoformation présente une consistance plus ferme au-dessous des bourgeons, mais elle reste mobile sur le plan osseux. Elle est en outre peu douloureuse. L'articulation tibio-tarsienne paraît saine, les ganglions inguinaux nettement envahis. Bon état général.

Deux biopsies ont été pratiquées l'une au niveau de la première lésion du cuir chevelu, l'autre au niveau de la lésion de la jambe, l'examen en a été fait au laboratoire du Pr Bodin :

« Sur les coupes de la biopsie de la jambe et de celle du cuir chevelu, les lésions sont analogues.

Elles ont les caractères classiques de l'*épithélioma spino-cellulaire*.

Cellules très polymorphes avec globes épidermiques nets, nombreuses dégénérescences cornées.

Karyokinèse nombreuse.

Stroma peu abondant, très infiltré de cellules jeunes ».

Nous n'avons pas pu pratiquer de biopsies pour le maxillaire, ni pour l'occipital mais leur histoire clinique ne laisse aucun doute.

En somme épithélioma *spino-cellulaire* du cuir chevelu avec multiples *métastases* : l'une *cutanée*, face interne de la jambe gauche : deux osseuses : maxillaire inférieur et occipital.

Nota. — Les deux métastases de ce spino-cellulaire en dehors de celle de la peau présentent la particularité de siéger dans les os.

Critique.

Nous ne pouvons présenter que deux observations de ces cas si rares ; malgré l'absence de nécropsies qui auraient peut-être montré des localisations insoupçonnées, elles présentent deux cas vraiment bien typiques.

Il s'agissait d'hommes âgés l'un de 32, l'autre de 55 ans, âges bien différents sans doute, mais qui, provenant de deux cas seulement ne permettent pas de conclure. Tout au plus l'âge relativement jeune du premier a-t-il favorisé une apparition plus rapide de la métastase, moins de deux ans après la tumeur primitive pour l'observation I, trois ans après pour l'observation II.

Le cancer initial et la métastase cutanée présentent dans le second pas à peu près le même aspect clinique

la forme végétante ; dans l'autre c'est la forme ulcéreuse. Les bases des tumeurs sont indurées, elles saignent dès qu'on y touche, leur indolence est complète ; l'état général assez bon pour le deuxième malade a périclité rapidement chez le premier.

L'examen histologique est caractérisé dans les deux cas par la présence de globes épidermiques, et l'on ne peut pas trouver entre les tumeurs primitives et secondaires une ressemblance plus marquée. Mais les biopsies du premier montraient un stroma plus abondant, une karyokinèse moindre que le second, différences de malignités retrouvées dans le plus grand nombre de métastases du dernier : ces examens nous ont assuré d'autre part qu'il ne s'agissait pas de métastases venant d'autres épithéliomas ; il n'existait pas non plus, la clinique l'a montré, d'épithélioma spino-cellulaire né sur une muqueuse.

On aurait pu penser que dans l'observation I il s'agissait d'un noyau secondaire siégeant dans le sein, mais la palpation de la petite tumeur montrant sa mobilité sur la glande ne nous permet pas d'errer sur la localisation. C'est le même procédé que nous avons utilisé dans un but identique pour l'observation II.

Quant au cancer multiple on avait contre lui la distance séparant les deux tumeurs, plus marquée pour le deuxième cas, mais encore nette dans le premier, l'analogie complète de structure histologique, l'apparition successive avec d'autres manifestations de généralisation : envahissement de ganglions, métastases osseuses.

Le cancer primitif de la cicatrice de brûlure était très

étendu, sa métastase en somme peu volumineuse ; dans la deuxième observation la tumeur primitive était de la grosseur d'une noix, la tumeur secondaire était représentée par une vaste ulcération de 12 centimètres.

Nos observations sembleraient donner raison à cette hypothèse de l'influence du volume de la première tumeur sur le volume de la seconde, que nous avons signalée plus haut ; il en est de même de ce fait qu'à la suite du traitement par la radio pénétrante l'épithélioma de la cicatrice a regressé tandis que le nodule cutané du sein a pris une rapide extension.

Quelque traitement que l'on entreprenne dans ces métastases, l'on doit bien penser qu'il ne sera jamais curatif ; mais seulement et relativement palliatif.

Il faudrait lutter contre la généralisation et non localement. Aussi se contentera-t-on dans ces cas de médications symptomatiques en soulageant les derniers moments de malades venus trop tardivement chercher leur guérison, mais qui se feront, nous l'espérons, de plus en plus rares.

CONCLUSIONS

I. — A l'histoire du cancer cutané nous espérons avoir apporté, du point de vue clinique, et histologique, deux cas probants de métastases cutanées d'épithélioma spino-cellulaires cutanés. Pour la pratique clinique, il en faut retenir *l'extrême rareté*, comme le montre la statistique du Centre anti-cancéreux de Rennes : 2 cas sur 207 cancers cutanés dont 115 spino-cellulaires.

II. — Lorsqu'un malade présente deux néoplasmes cutanés à structure spino-cellulaires, on discutera deux diagnostics : Epithéliomas multiples, ou bien épithélioma primitif de la peau accompagné de métastase cutanée. Tout en tenant compte de la rareté de ce dernier cas, on sera aiguillé vers lui par l'apparition *successive* des deux tumeurs, en des points *distants* l'un de l'autre, après ou en même temps que d'autres manifestations de *généralisation* du premier en date.

III. — Sans superposer d'une façon absolue la greffe d'un épithélioma chez la souris, à la métastase d'un cancer humain, il est justifié cependant de faire une

comparaison assez étroite pour permettre l'étude de la formation des métastases cutanées. Leur rareté relève de nombreux facteurs. Le grand obstacle à la localisation dans la peau est le *poumon*. Son rôle intercepteur est évident du fait de la grande fréquence des métastases à son niveau.

IV. — Nos observations viennent à l'appui des hypothèses qui admettent une relation de volume entre la métastase et le cancer initial.

V. — La rareté des métastases étudiées s'accorde aussi bien avec la théorie parasitaire qu'avec la théorie cellulaire du cancer.

Vu, le Doyen BALTHAZARD, *Vu, le Président de la thèse,* ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ADAIR (F). — Late case of recurrent épidermoïd carcinoma of both hands occupational (*Bulletin Memorial Hosp.*, New-York, février 1930, n° 2, p. 39-49).

ADAIR (F). — Case of multiple épithélioma of both feet and one hand (cas d'hépithélioma multiple des deux pieds et d'une main) (*Bulletin Memorial Hosp.*, New-York, février 1930, n° 2, p. 41-44).

BARBIER (G). — Epithéliome métatypique superficiel en nappe de la région ano-fessière, d'aspect clinique pagetoïde histologiquement bowenoïde (*Marseille médical*, II, p. 2, 5 juillet 1928).

BELOT. — A propos de la radiorésistance des épithéliomas cutanés (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1927, XVI, 6).

BILLROTH. — Manuel de Pathologie chirurgicale (1860). Beobachtungen über geschwulste der speichendrösen Virchow's archiv., 1895, t. XVII, cité d'après M. le professeur Roussy (*Le cancer*).

BORST. — Allgemeine Pathologie des Malignen Geschwülsten (1924).

BROCA. — Traité des tumeurs (Paris, 1869) (cité d'après Lafforet).

BUDAY. — Statistik-Zeitschrift f. Krebsforsch (1908):

CHEFDEVILLE (C). — Les traitements actuels des épithéliomas cutanés (*Thèse de Paris*, 1930, n° 261).

FISCHER. — Recherches expérimentales sur le cancer de la peau (*Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1928, n° 27, p. 1157 et 1153).

FISCHER, DEFOY and LUBARSH. — Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie, 1904-1905.

FLINT ET GORDON. — A case of squamous carcinoma of the scalp, associated with two rodent ulcer on the shoulder originating in patch of psoriasis (*British Journal of surgery*. Bristol, octobre 1928, n° 62, p. 321 à 322).

FUCHS. — Au sujet de carcinoïde multiples de la peau (*Bruxelles Médical*, 1927).

FINNERUD (Clark W.). — Carcinom métastatique à cellules basales de la peau (*The Journal of the American Medical Association*, LXXXII, 10 mars 1924, p. 775-778).

FUMJAKI. — Journal of Cancer research, 1926, p. 469.

GAUDUCHEAU ET DANO. — Traitement des épithéliomas cutanés vaccinés par irradiations antérieures (*Bulletin de l'Association pour le cancer*, XVI, n° 6, 1927).

GÖRGON. — Epithéliomatose et sarcomatose cutanées (*Thèse de Paris*, 1897).

HANSEMAN. — Des gleichzeitige Vorkommen Verschiedenartiger Geschwülste bei derselben Person (*Zeitschrift f. Krebsforsch*, 1904, t. I, p. 183).

HARBSTAEDEN (L.) et SIMONS (Alb.). — Klinische ant. Therapeutische Erfahrungen beim Hautkrebs Beobachtungen an 556 Kranken aus der Jahren 1920-1930 (*Zeit-*

schrift f. Krebsforsch., Berlin, 5 juin 1930, p. 146, 166).

JEANNENNEY. — Cancer double de la lèvre et de l'œsophage (*Bulletin de la Société de Bordeaux*, 1927).

JUON. — Métastases viscérales des épithéliomas métatypiques de la peau (*Sweitz med. Woch.*, Bâle, LIX, 30 novembre 1929).

KITAIN. — Sur la fréquence et la localisation des métastases cancéreuses avec des considérations particulières sur leurs structures histologiques (*Virchow's Archiv*, 1922, p. 289 à 309).

KREYBERG. — Influence de l'application de goudron sur la formation des tumeurs chez la souris blanche (*Medizinische R. Bergen*, mai 1927, n° 5, p. 193).

LAENNEC. — Note sur l'anatomie pathologique. Productions accidentelles ; cité d'après M. le professeur Roussy, (*Cancerp.* 16).

LAFFORET. — Les tumeurs primitives de type distinct (*Thèse de Paris*, 1928).

LECENE. — Les tumeurs (*in Pathologie chirurgicale*, 1928, t. I.)

LOBSTEIN. — Traité d'anatomie pathologique, Paris, 1829. Cité d'après M. le professeur Roussy (*Le cancer*).

LUBARSCH. — Cité d'après Kitain (*Virchow's Archiv*).

MOUTIER (F.). — Sur l'inversion habituelle du rapport entre le développement de l'épithélioma primitif de l'estomac et la masse de ses métastases hépatiques (*Association française pour le Cancer*, 1922 t. XI p. 22).

MENETRIER (P.). — Cancer in *Nouveau traité de médecine et thérapeutique* de Gilbert et Carnot, 2^e édition, 1926

MUELLER. — Ueber multiple nichssystematisierte pri-

mo-carcinom und ihre haubig (*Zeitschrift für Krebsforsch.*, Berlin, 1930, n° 3, p. 339-360).

MURRAY. — Multiple new growths (*Lancet*, 1927, p. 800).

NATHER et SCHNITZLER. — Zum problem der krebmetastasen (Le problème des métastases) (*Wiener klinische Wochenschrift*, 8 novembre 1926, n° 47, p. 1358-1361).

OWEN. — *Journál of American Association*, IXXVI, n° 20, 1921, cité d'après Flint et Gordon.

PAUTRIER et ARCHAMBAULT. — Cas extraordinaire d'épithéliomas évoluant depuis 23 ans sur l'ensemble des téguments sans retentissement sur l'état général et présentant 5 types histologiques différents (*Bulletin de l'Association Française pour l'étude du cancer*, t. XVI, n° 9, 1927).

PFCHENARD (Mlle). — Les tumeurs chez les oiseaux étude critique et recherches expérimentales (*Thèse de Paris*, 1926).

PLANTEVIN. — L'hydradénome verruqueux fistulo-végétant. Contribution à l'étude des malformations et état précancéreux de la peau (*Thèse de Paris*, 1927).

PURH (L.). — Uber der multiplizität der geswulste (*Zeitschr. f. krebsforsch.*, 1927, t. XXIV, p. 38).

RAPPIN. — A propos d'un cas d'épithéliomatose cutanée multiple relaté par M. le Dr Pautrier, professeur à la Faculté de Strasbourg et M. le Dr Archambault (*Gazette médicale de Nantes*, août 1928, n° 16).

RENAUD (M.). — Les cancers et leurs complications (Paris, 1927).

RIBBERT. — Das Karzinom des menschen (1916).

ROKITANSKY. — *Lerbuch der pathologischen anatomie* (Wien, 1855).

ROUSSY, LEROUX et WOLF. — Le cancer : fascicule V. t. II du *Traité de médecine de Roger et Vidal*, 2^e édition, 1929.

ROUSSY SORTON et PERRÔT. — Epithélioma sur cicatrice de brûlure (*Bulletin de l'Association Française pour l'étude du cancer*, 1927, t. XVI, p. 504).

RUAUD. — Contribution à l'étude du cancer de la verge (*Thèse de Paris*, 1927).

RUBENS-DUVAL. — Les réactions locales et générales de l'organisme à l'égard du cancer (*Congrès du cancer* Strasbourg, 1923, t. I, p. 83).

SEQUIERA. — Disease of the skin (4 th. édition, 1927, 558).

SIEBKE. — Ueber multiple carcinom (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1926, n° 1, p. 66-81).

SURGIURA and BENEDICT. — A study of the athreptic theory of the growth of cancer (*Journal cancer research*, juillet 1926, t. X, n° 2, p. 194).

UHLENBRUCK et GILARDONE. — Ueber die diagnostische Bedeutung von in oder, unmittelpar unter der Hand gelegenen Krebsmetastasen (*Méd. Klin.*, Berlin, XXII, p. 627, 25 avril 1930).

VELPEAU. — Cité d'après M. le P^r Roussy et d'après Laforêt.

VIRCHOW. — Cité d'après M. le P^r Roussy.

YAMOGIYA, FUKUDA et KANEKA. — (*Virchow's Archiv.*, 1926, 261).

1931. Saint-Amand (Cher). - Imp. A. CLERC
